

Cytostatika indusert perifer nevrologi

Nevrologi

Christoffer Martin Comstedt



Litteraturstudie ved nevrologisk avd

UNIVERSITETET I OSLO

30.09.2011

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag/abstract
2. Innledning
3. Metode
4. Bakgrunn
5. Patofysiologi
6. Risikofaktorer
7. Klinikk, diagnostikk og utredning
8. Behandling
9. Prognose
10. Diskusjon og konklusjon
11. Vedlegg
12. Referanser

Abstract

Introduction: Peripheral neuropathy is a common side effect of chemotherapy treatment that affects about 1/3 of all patients who undergo chemotherapy. It can give functional disability and often leads to dose reduction or cessation of the treatment.

Method: By reviewing current literature and trying to find the most updated information on important topics such as pathophysiology, risk factors, clinical aspects, evaluation, treatment and prognostics.

Results: Currently available research results show an increasing knowledge of the pathophysiology of this important condition. Risk factors are being researched in an attempt to recognize which patients will develop CIPN so that the treatment can be custom made for them. The most interesting research is on genetic polymorphisms, where future results may lead to identification of high risk patients based on their genotype. There are no universally accepted tools for diagnostics and for grading the severity of the condition. This is problematic for both the patients and the practitioners. There is a need for more research on preventive and symptomatic treatment of CIPN. Several agents for preventing CIPN have been identified but they need to be better researched and validated before they are implemented. The prognosis is in general relatively good for most patients except those treated with Cisplatin.

Conclusions: More research is needed in all aspects of this condition. The best way of preventing severe CIPN is neurological monitoring and dose adjustment or cessation of the agent in use. Foremost, the patients' well-being needs to be taken seriously and the patients need to be given the opportunity to tell about their symptoms.

Innledning

Jeg valgte å skrive om cytostatika induisert perifer neuropati (CIPN), som litteraturstudie, fordi jeg synes nevrologi er et spennende fag, og jeg er spesiell interessert i nevropatisk smerte som oppstår etter skade eller sykdom i nervesystemet. Perifer nevropati er en vanlig bivirkning ved behandling med cytostatika som rammer omtrent 1/3 av alle pasientene. Denne oppgaven omhandler patofysiologi, risikofaktorer, klinikk, utredning, behandling og prognose ved CIPN. Fokus for forskningen nå er å finne behandlingsmåter og forebyggingsstrategier for CIPN (1;2), i tillegg til å forstå mekanismene bak nerveskadene (3).

En stadig økende pasientgruppe, både de som blir kurert og de som fortsatt er kreftsyke, lever lang tid etter avsluttet cytostatikabehandling. Derfor blir også senskadene av behandlingen mer aktuell. Forsatt blir disse pasientenes plager ikke tatt på fullt alvor. I løpet av sommeren 2011 var det flere avisoppslag om manglende informasjon om senskader (4-6).

Cytostatikabehandling startet på 1940 til 50-tallet, med forsøk på å behandle non-Hodgkins lymfom med mustine. Etter dette kom forsøk med folat analoger. Et viktig steg videre var funnet av alkaloider fra planten *Vinca Rosea* og utviklingen av purinanaloger (7). Den sannsynlig første beskrivelsen av nevrologiske senskader av cytostatikabehandling kom derimot på slutten av 1970-tallet. Dette var en kasuistikk om en 19-årig kvinne som fikk DDP (cis-diklordiaminplatinum) behandling og utviklet perifer neuropati som følge (8).

Det er ikke før etter år 2000 at det har vært en betydelig økning av studier innen dette feltet. Før dette er det for det meste kun enkeltpreparater og neuropati som er omtalt. Det blir publisert mange artikler innen både forebygging, behandling og patofysiologi. Et raskt søk på Pubmed med ordene «chemotherapy induced peripheral neuropathy» gir kun få artikler publisert før år 2000 og flere hundre de siste 10 årene. Omtrent samtidig begynte samlebetegnelsen CIPN å brukes i forskningsartikler.

Metode

Det er gjort et usystematisk søk i Pubmed med søkeordene: chemotherapy-induced, peripheral neuropathy, CIPN, pathophysiology, pain, QST, thermal thresholds, age, polymorphism, and gender. Kombinasjoner av søkeordene ble brukt for å finne relevante artikler. Utvalget av artikler ble avgrenset i forhold til interesse med hensyn til patofysiologi, risikofaktorer, forebygging, behandling og prognose av CIPN. Utvalget ble i tillegg begrenset ved at de nyeste reviewartiklene innenfor hver kombinasjon av søkeord ble prioritert. Enkeltstudier med hensyn til behandling og forebygging av CIPN ble også inkludert. Både små og store enkeltstudier ble valgt ut, men enkeltkasuistikker ble ekskludert. Innen patofysiologi ble dyrestudier inkludert, men ellers ble disse ekskludert.

Bakgrunn

Perifer neuropati er en hyppig bivirkning/senskade ved kreftbehandling. CIPN er en samlebetegnelse for nevropatier etter cytostatikabehandling. De fleste typer cytostatika kan gi PN (perifer nevropati) i mer eller mindre uttalt grad (se vedlegg 2). Utvikling av nevropati fører som regel til dosereduksjon eller bytte til et annet cytostatikum. Insidensen av CIPN er doseavhengig. Dette betyr som oftest den kumulative dosen av det cytostatikum som er brukt (se vedlegg2). Tilstedeværelse av nevropati før behandling har også betydning (2). Hvordan forekomsten blir, er i tillegg avhengig av hvordan man utreder pasientene og hvilke kriterier som legges til grunn. Det blir lavere insidens hvis man kun baserer sig på klinisk neurologisk undersøkelse enn hvis man i tillegg supplerer med nevrofysiologisk utredning. Skadene omfatter oftest de perifere sensoriske nervene til ekstremitetene, spesielt underekstremitetene. Både de tykke og tynne nervefibrene kan påvirkes.

Preparatene som oftest gir CIPN ved cytostatikabehandling er platinaforbindelser, taxaner, vincaalkaloider og bortezomib (se vedlegg 1). Symptomene og funnene ved CIPN kan variere fra lette sensibilitetsutfall og parestesier, til nevropatisk smerte, uttalt ataksi og pareser. Pasienter kan også utvikle hørselstap (9). Det kan også forekomme autonom affeksjon som ytterligere forringer livskvaliteten hos allerede utsatte pasienter. Pasientenes plager er knyttet til hvilket behandlingsregime de har gjennomgått. Et klart problem med CIPN utvikling er det faktum at man må endre cytostatikum eller redusere behandlingsdosen. Dette kan bidra til at behandlingen av kreften blir suboptimal (10).

Patofysiologi

Skadene på nervesystemet som fører til CIPN, kommer som en følge av behandling med nevrotoksiske substanser (se vedlegg 1). Hvordan skaden oppstår er det mye usikkerhet rundt og ulike teorier baserer seg i hovedsak på funn fra dyrestudier.

En av teoriene er at paclitaxel og vincristine gir partiell degenerasjon av intraepidermale sensoriske fibre (11). I tillegg ses forandringer i aksonene, slik som oppsvulmede

mitokondrier. Cristane kollapser og det intermembrane rom blir større (12). Oksygenforbruket i aksonene etter paclitaxelbehandling er nedsatt, med minsket mengde produsert ATP både fra kompleks I og II i elektrontransportkjeden (3). En annen teori er at det er for lave nivåer av nervevekstfaktor (NGF) som gir opphav til skadene (13-16). Det har også vært framsatt en hypotese at det kan være en delvis vaskulær årsak til cisplatin- og paclitaxel induisert perifer neuropati. Forklaringen skal være apoptose av endotelcellene i *vasa nervorum*, med påfølgende nervefiberiskemi (17). Noen studier (*in vitro* og rottestudier) har også vist induisert apoptose av sensoriske neuroner i dorsalrotsganglier ved intraperitoneal injeksjon av platinaforbindelser. Disse binder seg til DNA og forandrer tertiærstrukturen, som bidrar til at en allerede differensiert celle prøver å gå i mitose. Dette har blitt satt i sammenheng med oppregulering av ulike proteiner som tilsammen induserer apoptose i cellene (18;19).

Dysfunksjon i kalsiumreguleringen har også vært postulert å være en del av utviklingen av smerter ved CIPN ved bruk av paclitaxel og vincristine. Det har vært gjort forsøk der man nedregulerer mengden Ca^{2+} i cellene med medisiner hos rotter som har fått cytostatika. Rottene fikk signifikant mindre allodyn og hyperalgesi (20). Dette er de smertekvalitetene man undersøker smerter hos rotter.

Den nye dyremodellen for CIPN som Bennett med flere (3) har laget, bygger på at de ulike typene cytostatika interfererer med mitokondrienes energiproduserende evne og resulterer i mangel på ATP. Dette medfører en dysfunksjon av Na-K pumpen som vedlikeholder det normale hvilepotensialet. Dysfunksjonen fører til aksonal depolarisering med resulterende spontanfyring i afferent fibre (3). Denne typen spontanfyring ses både i A- δ fibrene (tynne myeliniserte nervefibre) og C-fibrene (tynne umyeliniserte nervefibre). Ved CIPN i en rottemodell ses en fyringshastighet på 2-3 spikes per sek (21). Det er mulig at det er denne lavfrekvente fyringen fra mange fibre som er opphavet til smerte eller dysestesi (21). Spontanfyring har også vært funnet ved andre typer nevropatier og har vært postulert til å være opphavet til smertene (3). Dette er funnet både ved modeller for traumatisk nerveskade og inflammatoriske nevropatier, men det er forskjell i fyringsfrekvensen. Den er høyere ved disse modellene enn ved CIPN modellen, omtrent 20-30 spikes per sekund (21).

Mye nytt innenfor patofysiologi ved CIPN har blitt funnet de siste årene. Det er fortsatt mange mekanismer som er uavklarte. Noen av teoriene som er fremsatt har ikke vært funnet av andre forskere.

Risikofaktorer

Det har vært gjort forsøk på å finne ut risikofaktorer for å få neuropati etter cytostatikabehandling. Det er viktig å identifisere de mest utsatte pasientene før behandlingsstart. Oppsummert er de viktigste risikofaktorene; dosen, typen medikament, visse kombinasjoner av cytostatika og behandlingens lengde (1).

Når det gjelder dose er både den kumulative og enkeltdosen viktig. I tillegg er infusjonstiden av betydning og særlig frekvensen av behandlingen (1). Valg av medikament er av betydning. De ulike medikamentene har ulik risiko for å gi CIPN (se vedlegg 2). Behandlingslengden er viktig, slik at det går lang nok tid mellom hver enkelt dose.

Andre ting man må ta i betraktning er nevropati fra tidligere medisinsk behandling, diabetes og arvelige former for nevropati øker risikoen betraktelig for å utvikle CIPN. Dette gjelder

også hvis det er kun subklinisk nevropati. Det er ikke bare risikoen som øker, men også alvorlighetsgraden av CIPN (1;22).

Det er usikkert hvorvidt alder har betydning for CIPN utvikling. Det finnes både studier som har vist at alder er en risikofaktor og studier som ikke har funnet dette. I en studie gjort på pasienter som ble behandlet med paclitaxel og cisplatin grupperte man personene i over og under 65 år. Resultatet var overraskende. De fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene (23). Studier gjort på bortezomib er sprikende med hensyn til alder som risikofaktor. Noen studier har funnet at alder er en risikofaktor mens andre ikke fant denne forskjellen (24-26).

Kjønn kan spille en viss rolle ved utvikling av CIPN. Det å være mann er en risikofaktor ved behandling med bortezomib. En japansk studie (27) viste en OR (oddsratio) på 3:1, menn i forhold kvinner, når det gjelder kjønnsrelatert risiko med statistisk signifikans forskjell. De fant derimot ingen økt kjønnsrelatert risiko ved behandling med taxaner, oxaliplatin og vincristine.

Det seneste og kanskje mest interessante er pågående studier på polymorfismer for å identifisere risikopasienter (28). Polymorfismer er varianter av samme stoff basert på små forskjeller i DNA. Det kan for eksempel være enzympolymorfismer som har med eliminering eller detoxifisering av cytostatika å gjøre (29). Dette kan gi muligheten til å forutse med større sannsynlighet hva risikoen for utvikling av nevropati er og eventuelt påvirke behandlingsvalg (28).

Klinikk, diagnostikk og utredning

CIPN kan gi betydelige plager for mange pasienter. Utvikling av perifer nevropati ses ofte under eller mot slutten av cytostatikabehandling. “Coasting” kan også forekomme. Det betyr at symptomene kommer etter avsluttet behandling og forverres over uker til måneder (30). CIPN starter subakutt med forverring av tilstanden hvis ikke behandlingsdosen reduseres eller avsluttes helt. De vanligste symptomene er av sensorisk karakter. Utfallene er som oftest symmetriske, men kan være verre på ene siden. Pasientene beskriver vanligvis at det er de distale delene av ekstremitetene som først blir affisert i ett “sokk og hanske” mønster (2). Symptomene starter derfor hyppigst i underekstremitetene. Pasientene beskriver ofte en kombinasjon av positive og negative symptomer. Vanlige positive symptomer er parestesier, dysestesier, og overfølsomhet (se vedlegg 3) (1;30). Noen pasienter opplever brennende smerter i hender og føtter (1). I tillegg har de ofte negative symptomer med samtidig opplevelse av nummenhet distalt i ekstremitetene. De negative symptomene blir ofte beskrevet med bakgrunn i hva pasientene ikke får til, slik som å kneppe knapper, å skrive og balanseproblemer. Noen typer cytostatika kan gi motoriske symptomer som nedsatt kraft og lammelser (22). I tillegg er det noen som får autonom neuropati, som kan gi svimmelhet (ortostatisk hypotensjon), vannlatingsforstyrrelser, ereksjonsproblemer og eventuelt tarmproblemer (paralytisk ileus). Myalgier i legger og underarmer er ikke uvanlig, men er ikke regnet som en del av neuropatien (1).

En god anamnese med vekt på plager både før og etter cytostatikabehandling er viktig. Dermed kan man få en god forståelse av hva som er nytt og hva som pasienten hadde av plager før behandlingen startet. Tidligere sykdommer som diabetes nevropati og arvelige former for neuropati er viktig å spørre om (2). Medikamentanamnese og alkoholforbruk kan spille en rolle for utviklingen av nevropati. Spesiell vekt bør legges på nyttilkommen nummenhet, prikking, smerte i ekstremitetene, balanseproblemer, redusert hørsel og eventuell

kraftsvikt (31). Ved smerteanamnese er det viktig å kartlegge lokalisasjon og smertekarakter. Pasientene kan beskrive spontan pågående smerte og spontan paroksysmal smerte. Har pasienten provosert smerte og døgnvariasjoner er dette av viktighet (se vedlegg 3). I tillegg bør man spørre om autonome plager slik som vannlatingsplager og ereksjonsproblemer.

Ved klinisk u.s. er funnene som oftest symmetriske, men sideforskjell med hensyn til grad kan forekomme. Berøringssans, varme/kulde sans, vibrasjons- og stillingssans er viktig å undersøke i ekstremitene (32). Man kan gjøre en grov undersøkelse av hørsel (Rinne Webers prøve). Distale reflekser kan være normale, svekkede eller manglende. Det vanligste er at alle disse funnene er mest uttalt distalt. På den annen side kan forekomme mononevropatier og nevronopatier. Dette kan gi flekkviseutfall ved undersøkelse.

Nevrofysiologiske undersøkelser består av ulike tester, hvor særlig elektromyografi (EMG)/nevrografi og eventuelt kvantitative sensoriske tester (QST) er viktige i denne sammenheng. En av de viktige testene er nevrografi, hvor de tykke myeliniserte A β sensoriske og A α motoriske fibre blir undersøkt. Det blir også målt ledningshastighet og amplitude i de perifere nerver (33). Elektromyografi er en invasiv nålundersøkelse i muskler og kan si noe indirekte om nerveskader. Disse to undersøkelsene er objektive. QST er semiobjektive kvantitative sensoriske tester som tester temperatur- og smertesans (34). QST tester de tynne myeliniserte A δ -fibre og de umyeliniserte C-fibre. Det kan godt foreligge CIPN med normal EMG/nevrografi. Dette siden det er antatt at det må foreligge et visst fibertap før det kan registreres ved nevrografi. En annen mulighet er at kan foreligge overveiende tynnfiber nevropati. På den annen side er de tynne fibre som regel affisert ved patologisk nevrografi.

Det har vært gjort flere forsøk på å lage et universelt redskap for gradering og diagnostisering av CIPN, men det eksisterer ennå ikke noe som alle er enige om. Alle skalaene som er laget har sine fordeler og ulemper. Det er en tendens til at TNS (Total nevropatisk skalaen) er sett på som en bedre skala, men onkologer bruker fortsatt ofte NCIC-CTC i forskning (35) (se vedlegg 4). En rekke andre skalaer finnes også og brukes i mindre grad.

Cavaletti med flere (36) konkluderte i 2010 at TNS er det beste alternativet som finnes akkurat nå, men at skalaen ikke er tilstrekkelig når det gjelder livskvalitet og smerte. I tillegg konkluderte de at TNSr og TNSc (se vedlegg 4) var gode og raskere alternativer til den fullstendige versjonen og ga like gode svar (37). Til en bedre skala er utviklet og testet ut anbefaler de å bruke TNSc. Dette bør kombineres med en visuell analog smerteskala (VAS, 0-10 poeng smerteskala, der 0= ingen smerte og 10= uutholdelig smerte) og et livskvalitet spørreskjema f eks SF36 til utredning og kontroller.

Behandling

Mange ulike preparater er prøvd ut som forebyggende behandling, men resultatene er med noen få unntak nedslående. Det som går igjen er at det ikke er samme preparat som er effektiv på nevropati forårsaket av ulike typer cytostatika. Dette skyldes sannsynligvis at det er ulik patofysiologi for utvikling av nevropati ved de ulike typene cytostatika.

Kombinasjonen vitamin E (α -tocopherol) og cisplatin er det blitt utført en del studier på. De har vist reduksjon av CIPN utvikling, men det som går igjen er at det er små randomiserte kontrollerte studier (38;39). Det ble også utført en stor studie på vitamin E og kreftbehandling med taxaner og platinaforbindelser. Denne fant ingen signifikant forskjell mellom vitamin E

og placebo, men pasientgruppen som fikk cisplatin var liten (8 personer) (40). En Cochrane review konkluderte med at det trengs bedre metodiske og større randomiserte kontrollerte studier (RCT) før en definitiv konklusjon kan trekkes når det gjelder bruk av vitamin E (41). En grunn for denne konklusjonen var studien som er beskrevet ovenfor ikke fant noen signifikant forskjell. Men problemet er at gruppen som fikk vitamin E og cisplatinbehandling bestod kun av 8 personer og de fikk lavere dose α -tocopherol enn i andre studier (38;39). Dette var noe som forfatterne selv var kritiske om (40). Andre forskere har også kritisert denne studien (42).

Det har vært gjort studier på glutation som forebygging av neuropati etter platina behandlingsregimer. Det har resultert i positive resultater med redusert insidens, men en Cochrane review konkluderte at det må større studier til før det kan trekkes en sikker konklusjon når det gjelder effekten av glutation (41).

Ca/Mg-infusjoner som forebyggende behandling mot neuropati ved oxaliplatin behandling og behandlingsregimet FOLFOX (folsyre, fluorouracil, oxaliplatin og leucovorin) er prøvd ut. Både retrospektive studier (43) og RTCer (44) er utført med lovende resultater. Det ble funnet lavere insidens av grad 2+ CIPN enn ved placebo og ingen påvirkning av behandlingsresultatet. En RTC fase III studie er i oppstartsfasen. Hensikten med denne er å forsøke reproducere tidligere resultater (35).

Glutamin ved paclitaxel og oxaliplatin induisert neuropati er blitt testet ut. Det er gjort noen få studier som kun omfatter få pasienter, men alle viser lavere insidens og mindre uttalt neuropati ved glutaminprofylakse (45;46). Det som trenges er større randomiserte kontrollerte studier for å fastslå effekten og samtidig kartlegging av om bruk av glutamin forhindrer cytostatikas effekt på kreftsykdommen.

Venlafaksin er både prøvd ut som forebyggende behandling og som symptomatisk behandling hos pasienter med CIPN. Som forebyggende behandling finnes en del studier på oxaliplatin og venlafaksin. Disse fant lavere forekomst av nevropati enn ved placebo (47).

En rekke andre substanser har blitt prøvd ut med ulike resultater, men ingen sikker forbyggende effekt har blitt funnet.

Symptomatisk behandling går ut på å minske pasientens plager, spesielt smerter. Dette gjøres enten med et antiepileptika eller antidepressiva eller en kombinasjon av begge. Anbefalingene når det gjelder førstelinjebehandling er basert på forskning på effekten av medikamenter på smertefull diabetesnevropati. Dette er fordi det er gjort flest studier på smertebehandling ved denne tilstanden (48;49):

Antiepileptika

Gabapentin er testet i en "crossover" studie med 115 deltakere som hadde CIPN. Resultatet var at man ikke fant noen effekt hos CIPN pasienter (50). Pregabalin er kun prøvd ut i to små studier. Det er gjort en ukontrollert studie på 30 barn som hadde blitt behandlet med platinaforbindelser og vinkaalkaloider. De fant en signifikant reduksjon av smerte på 59 % på VAS score (51). Den andre studien er på oxaliplatin induisert perifer neuropati. Her hadde 48 % av pasientene en bedring av sin CIPN (52).

Antidepressiva

Det er gjort en studie på amitriptylin hos pasienter med CIPN. I denne ble det ikke funnet noen signifikant forbedring av smertene hos pasientene (53). Det finnes ikke noen gode studier på symptomatisk behandling med venlafaksin. Det er kun noen få kasuistikker (54). En pågående fase III studie på duloksetin prøver å kartlegge effekt på smerter hos CIPN pasienter (35).

Andrelinje behandling ved smertefull CIPN vil være tramadol og eventuelt andre sterkere opioider.

Prognose

Prognosen er ofte god etter avsluttet cytostatikabehandling i de fleste tilfellene, men nevropatien er ikke alltid full reversibel. Det er stor forskjell i reversibiliteten mellom de ulike cytostatikatypene.

Ved vincristin induisert nevropati er prognosen god. De fleste har ingen symptomer etter 2 år. Det har blitt rapportert at det kan ta inntil 40 måneder fra behandling avsluttes til alle symptomer er borte (55).

Ved behandling med carboplatin og paclitaxel fant en italiensk studie nevrologiske utfall hos 15 % av pasientene 6 måneder etter avsluttet behandling (56).

Bortezomib induisert nevropati har en generelt god prognose. Opp til 65 % av pasientene er fullt restituerte nevrologisk etter 3 måneder og hele 85 % av pasientene er restituerte etter 4 måneder. På en annen side vil det være avhengig i stort grad hvis behandlingsdosen justeres etter kliniske funn (26).

Cisplatin induisert nevropati har en dårlig prognose og er irreversibel i de fleste tilfeller. Noe bedring kan det bli etter måneder eller år, men sjelden full restitusjon (1).

Prognosen vil antagelig for mange typer cytostatika være avhengig av om behandlingen justeres avhengig av kliniske funn.

Diskusjon og konklusjon

Mitt inntrykk etter gjennomgang av litteraturen er at mange vanlige cytostatika kan gi nevropatier hos pasienter og at disse er både underrapportert og til dels dårlig utredet. Det er et klart økende problem med senskader ved kreftbehandling. Dette skyldes blant annet at pasientgruppen vokser, både de som er kurerter og de som fortsatt er kreftsyke, lever lang tid etter behandling er avsluttet.

En begrensning i denne oppgaven er metoden. Avgrensningen av litteratur kunne nok vært mer strikt og rigid fra begynnelsen av. Det er gjort et usystematisk søk og noen artikler har sannsynligvis blitt oversett ved at de ikke har brukt de ordene i tittelen som er beskrevet i metodekapitlet. I tillegg kan utvalget ha blitt farget av mine interesserer, men jeg har prøvd å få et representativt utvalg innen alle de ulike delmomentene.

Et problem ved den gjennomgåtte litteraturen synes å være alle eksklusjonskriteriene. Mange av de kliniske studiene ekskluderer pasienter med vanlige sykdommer som diabetes og ulike typer nevropatier (40). Ofte inkluderes kun pasienter som har fått høy nok kumulativ dose i studiene (38). Dette gjør at både insidens og prognose kan være vanskelig å overføre til

pasienter i den kliniske hverdag. Pasientgruppene som brukes er ikke alltid randomiserte og noen er "open-label" studier (57). Da blir det vanskelig å stole på resultatene siden gruppene vet hvilken behandling de får. Et annet problem som går igjen i studiene er små pasientgrupper (39;51). I de fleste kliniske studiene er det ofte færre enn 100 pasienter. Dette kan gjøre at små forskjeller ikke kommer frem.

Ved gjennomgang av litteraturen fant jeg at patofysiologien synes å bli avklart bedre og kan forklare mer av de kliniske symptomer og funn ved CIPN. Noen viktige mekanismer er sannsynligvis mitokondrie affeksjon ved paclitaxel- og vincristinebehandling (3). En annen forklaring kan være vaskulære forandringer ved paclitaxel- og cisplatinbehandling (17). Smerte er en av de største plagene for pasienter med CIPN. Funnet av spontanfyring i afferente fibre ved både smertefulle CIPN modeller og andre smertefulle nevropati modeller kan være et viktig steg på veien i forståelsen av smerter ved nevrologiske smertetilstander (3;21). Dette viser at det kan være samme mekanismer som ligger til grunn for smerte og dysestesi utvikling ved ulike nevropatier. Men fremdeles er det mye uavklart når det gjelder mekanismer for utvikling av PN ved cytostatikabehandling.

En del momenter innen risikofaktorer har blitt funnet. De mest opplagte risikofaktorene er kumulativ dose, enkeltdose, type cytostatikum og behandlingens lengde (1). Noen kombinasjoner med nevrotoksiske cytostatika gir også økt risiko (58;59). Ved bortezomib induert neuropati er det tydelig kjønnsforskjell hvor menn har større risiko for å utvikle CIPN (27). Studier på enzympolymorfismer kan bidra til å kartlegge spesielt genetisk utsatte pasienter (29) og påvirke valg av cytostatika eller justere dose fra begynnelsen av behandling (29). Hvis vi på forhånd kunne vite hvilke pasienter som er mer utsatt for å få CIPN kunne behandlingen tilpasses den enkelte pasienten. Her er det et klart behov for mer forskning.

En god anamnese og klinisk nevrologisk undersøkelse er ofte tilstrekkelig til å diagnostisere CIPN. Dette er lettest gjort ved å følge TNSc's punkter og å score deretter for å avgjøre grad av eventuell CIPN (36;37). Livskvalitet og smerte bør også undersøkes ved hjelp av validerte metoder for eksempel SF36 (livskvalitet skjema) og en VAS (smerteskala). Nevrofysiologiske tester kan utføres, men er ofte ikke nødvendig for diagnose. Et universelt anerkjent redskap med god interpersonell enighet om diagnose og grad er ønskelig ved CIPN. Dette bør det arbeides mer for.

Det trengs mer forskning på behandling, både forebyggende og symptomatisk. Noen lyspunkter finnes innen forebyggende behandling, hvor noen studier vist positive resultater. Disse positive funnen må imidlertid bekreftes i ytterligere studier. Studiene på vitamin E profylakse ved cisplatinbehandling er et viktig steg (38;39). Flere studier er i oppstartsfasen for å kartlegge profylakse mot andre typer CIPN (35). Et viktig spørsmål er hvor mye forskning man skal vente på før man begynner med forebyggende behandling. Man kan få inntrykk av at dette burde gjøres, om ikke annet enn i håp om å redde noen pasienter fra å utvikle CIPN. Spesielt med vitamin E studiene er grunnlaget bra med reduksjon av cisplatin induert neuropati og bivirkninger av behandling er ikke beskrevet (38;39). Dette kunne vært et viktig steg for å forbedre pasientenes livskvalitet etter behandling er avsluttet. Fortsatt er det behov for flere, bedre og større studier for å kartlegge effekten og sikkerheten ved disse preparatene og å prøve ut andre substanser.

Innen symptomatisk behandling er det få preparater som virker og som det er gjort studier på CIPN med. Effekten av alle disse medikamentene er derfor ikke godt nok utprøvd på CIPN pasienter. Det er behov for nye medisiner. I tillegg er det behov for revidering av

symptomatisk behandlingsplan på grunnlag av forskning på CIPN. Ekstrapolering fra smertefull diabetesneuropati behandling til CIPN er ikke bra nok (48;49). Pregabalin er foreløpig det eneste som er testet ut med god effekt hos CIPN pasienter, med både smertelindring og forbedring av neuropatien (51;52). Disse studiene er små, men viser håp om behandling for pasientene.

Prognosen er generelt god ved CIPN (26;55;56). De fleste pasientene har en bedring av symptomer over måneder og år. Cisplatin er unntaket med lite forbedring over tid (1). Det er viktig at det følges med på nevropati utvikling og at behandlingsdosen justeres slik at pasientene får så lite nevropati som mulig. Derfor må pasientenes plager tas på alvor og det må gis rom for pasientene å fortelle om plager uten å føle at deres behandling blir kompromittert.

Det kan synes som om disse pasientenes problemer ikke blir tatt på fullt alvor. Dette kan illustreres i at det var flere avisartikler om senskader denne sommeren (4-6). Dette kan blant annet bero på at klinikerne ikke ser eller vil se symptomene ved CIPN. Dels kan det også ha å gjøre med vanskeligheter ved diagnostikk og oppfølging. Et problem er at det ikke finnes noen objektiv anerkjent skala og at klinikerne også vil ofte score ulikt ved bruk av samme skala. Pasientene kan også være tilbakeholdene med tanke på symptomer på grunn av redsel for dose reduksjon eller seponering av behandling. Begrensede muligheter for forebygging og behandling kan også være en av grunnene til at det blir lagt liten vekt på å diagnostisere disse pasientene (2).

Siden så mange personer får kreft og behandles med cytostatika, burde mer fokus ligge på å forebygge senskader. Cytostatika historien begynte på 40-tallet. Nå, 70 år etter finnes fortsatt ikke noen implementert forebygging av nevropati etter cytostatikabehandling. Fokus må ikke bare legges på at pasientene skal overleve, men også ha en god livskvalitet etter avsluttet behandling. Det er mange studier som er gjort, men det som går igjen er at det er få gode studier og at det er få pasienter som er inkludert i disse. Pasienter med andre sykdommer fra før av må også inkluderes. Et viktig spørsmål er: Når er dokumentasjonen god nok for å starte med forebyggende medikamenter. Hvert år man avventer dette er det mange pasienter som får betydelig forringet livskvalitet som følge, som kanskje kunne vært unngått eller lindret.

Vedlegg

Cytostatika som er assosiert med CIPN:

Platinaforbindelser

- Cisplatin
- Carboplatin
- Oxaliplatin

Vincaalkaloider

- Vincristine
- Vindesine
- Vinblastine
- Vinorelbine

Taxaner

- Paclitaxel
- Docetaxel

Epothilones

- Ixabepilone

Immunomodelerende medisiner

- Thalidomide
- Bortezomide

Vedlegg 1

Cytostatika	Total dose	Insidens	Reversibilitet
Cisplatin	>300mg/m ²	30-60%	Noe hos 80 % over mnd/år
Paclitaxel	>200mg/m ²	30-70%	Hos de fleste etter 6mnd
Paclitaxel	>500mg/m ²	95 %	Hos de fleste etter 6mnd
Vincristine	>1.4mg/m ²	30-60%	Ja, hos 70 %, kan ta inntil 2år
Bortezomib	usikkert	30-64%	Ja, hos 64 % på under 3mnd

Vedlegg 2(1;2)

Ordforklaring:

Parestesier: Følelse av brenning, prikking eller nålestikk uten ekstern stimulus.

Dysestesier: Abnormal følelse ved ekstern stimuli.

Allodynii: Smerte fremkalt av et normalt ikke smertefullt stimulus.

Hyperalgesi: Økt smerterespons ved en normalt smertefull stimulus.

Spontan pågående smerte: Kan oppfattes som brennende, skjærende, sviende eller verkende.

Spontan paroksysmal smerte: Støtliknende smerter, ofte med utstråling og kort varighet.

Provosert smerte: Smerte forårsaket ved stimuli, slik som f.eks. berøring.

Vedlegg 3

Total nevropatisk score gradering

Parameter	Score				
	0	1	2	3	4
Sensoriske symptomer (nummenhet, prikking nevropatisk smerte)	Ikke noen	Kun fingrer eller tær	Til og med håndledd eller ankel	Til og med albue Eller kne	Over albue eller kne eller funksjonelt ufør
Motor symptomer	Ikke noen	Små vansker	Moderate vansker	Trenger assistanse	Paralyse
Autonome symptomer	Ikke noen	Kun 1	Kun 2	Kun 3	4 eller 5
Prikk sensibilitet	Normal	Redusert i fingrer eller tær	Redusert til håndledd eller ankel	Redusert til albue eller kne	Redusert over albue eller eller kne
Vibrasjons sans	Normal	Redusert i fingrer eller tær	Redusert til håndledd eller ankel	Redusert til albue eller kne	Redusert over albue eller kne
Styrke	Normal	Lett svekket	Moderat svekket	Svært svekket	Paralyse
Senereflekser	Normal	Ankel refleks redusert	Ankel refleks manglende	Ankel refleks manglende eller andre svekket	Alle reflekser mangler
<i>QST vibrasjons terskel</i>	Normal <95 Percentilen	95-96 percentilen	97 percentilen	98 percentilen	≥ 99 percentilen
<u>Scoring for sural amplitude</u>	Normal eller redusert <5 %	76 % -95 % av LLN	51 % -75 % av LLN	26 % -50 % av LLN	0 % -25 % av LLN
<u>Scoring for peroneal amplitude</u>	Normal eller redusert <5 %	76 % -95 % av LLN	51 % -75 % av LLN	26 % -50 % av LLN	0 % -25 % av LLN

LLN—lower limit of normal; QST—quantitative sensory testing

Tekst i kursiv brukes kun i full TNS, de understrekte brukes i TNSr, de første 7 punktene er TNSc. Tabellen er utarbeidet på grunnlag av ulike artikler (60-62).

Vedlegg 4

Reference List

- (1) Velasco R, Bruna J. [Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue]. *Neurologia* 2010 Mar;25(2):116-31.
- (2) Farquhar-Smith P. Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011 Mar;5(1):1-7.
- (3) Bennett GJ. Pathophysiology and animal models of cancer-related painful peripheral neuropathy. *Oncologist* 2010;15 Suppl 2:9-12.
- (4) Aarvig S. Kreftinformasjon på vent i direktoratet. *Dagens Medisin* 2011 Jun 16.
- (5) Leder. Rystende om kreftinformasjon. *Aftenposten* 2011 Jul 20.
- (6) Loge JH, FOSSÅ SD, DAHL AA. Uklart om seneffekter. *Aftenposten* 2011 Aug 2.
- (7) Wikipedia. History of cancer chemotherapy. 31-7-2011. 10-8-2011.
Ref Type: Online Source
- (8) Kedar A, Cohen ME, Freeman AI. Peripheral neuropathy as a complication of cis-dichlorodiammineplatinum(II) treatment: a case report. *Cancer Treat Rep* 1978 May;62(5):819-21.
- (9) Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med* 2009 Nov;219(3):177-86.
- (10) Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 2004 Sep;12(9):619-25.
- (11) Siau C, Xiao W, Bennett GJ. Paclitaxel- and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. *Exp Neurol* 2006 Oct;201(2):507-14.
- (12) Flatters SJ, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain* 2006 Jun;122(3):245-57.
- (13) Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2004 Sep;15(9):1439-42.
- (14) Cavaletti G, Pezzoni G, Pisano C, Oggioni N, Sala F, Zoia C, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats reduces the circulating levels of nerve growth factor. *Neurosci Lett* 2002 Apr 5;322(2):103-6.
- (15) Aloe L, Manni L, Properzi F, De SS, Fiore M. Evidence that nerve growth factor promotes the recovery of peripheral neuropathy induced in mice by cisplatin: behavioral, structural and biochemical analysis. *Auton Neurosci* 2000 Dec 28;86(1-2):84-93.

- (16) De SS, Pace A, Bove L, Cognetti F, Properzi F, Fiore M, et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clin Cancer Res* 2000 Jan;6(1):90-5.
- (17) Kirchmair R, Walter DH, Ii M, Rittig K, Tietz AB, Murayama T, et al. Antiangiogenesis mediates cisplatin-induced peripheral neuropathy: attenuation or reversal by local vascular endothelial growth factor gene therapy without augmenting tumor growth. *Circulation* 2005 May 24;111(20):2662-70.
- (18) Scuteri A, Galimberti A, Maggioni D, Ravasi M, Pasini S, Nicolini G, et al. Role of MAPKs in platinum-induced neuronal apoptosis. *Neurotoxicology* 2009 Mar;30(2):312-9.
- (19) Gill JS, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J Clin Invest* 1998 Jun 15;101(12):2842-50.
- (20) Siau C, Bennett GJ. Dysregulation of cellular calcium homeostasis in chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Anesth Analg* 2006 May;102(5):1485-90.
- (21) Xiao WH, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked neuropathic pain: Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine. *Pain* 2008 Apr;135(3):262-70.
- (22) Malik B, Stillman M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2008 Jun;12(3):165-74.
- (23) Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Gourzis P, Assimakopoulos K, et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer* 2006 Mar;14(3):223-9.
- (24) Corso A, Mangiacavalli S, Varettoni M, Pascutto C, Zappasodi P, Lazzarino M. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comparison between previously treated and untreated patients. *Leuk Res* 2010 Apr;34(4):471-4.
- (25) Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006 Oct 1;108(7):2165-72.
- (26) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009 Mar;144(6):895-903.
- (27) Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, et al. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer Drugs* 2010 Oct;21(9):877-81.

- (28) Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 2006 Jul;18(4):321-4.
- (29) Oldenburg J, Kraggerud SM, Brydoy M, Cvancarova M, Lothe RA, Fossa SD. Association between long-term neuro-toxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-s-transferase-P1 and -M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med* 2007;5:70.
- (30) Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, Piatti M, Susani E. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011 Apr;13(2):180-90.
- (31) Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 2009 Apr;145(1):3-14.
- (32) Mygland A. [Chronic polyneuropathy--evaluation and diagnosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007 Feb 1;127(3):291-5.
- (33) Argyriou AA, Polychronopoulos P, Chroni E. The usefulness of nerve conduction studies in objectively assessing oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Oncologist* 2007 Nov;12(11):1371-2.
- (34) Paice JA. Clinical challenges: chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol Nurs* 2009 May;25(2 Suppl 1):S8-19.
- (35) Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Prevention and Treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2011 Aug 3.
- (36) Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Mattavelli L, Susani E, Alberti P, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer* 2010 Feb;46(3):479-94.
- (37) Cavaletti G, Jann S, Pace A, Plasmati R, Siciliano G, Briani C, et al. Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst* 2006 Jun;11(2):135-41.
- (38) Pace A, Giannarelli D, Galie E, Savarese A, Carpano S, Della GM, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010 Mar 2;74(9):762-6.
- (39) Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, et al. A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. *Support Care Cancer* 2006 Nov;14(11):1134-40.
- (40) Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, Johnson DB, Murphy BP, Rowland KM, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Care Cancer* 2010 Oct 9.

- (41) Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD005228.
- (42) Argyriou AA, Kalofonos HP. Vitamin E for preventing chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2011 May;19(5):725-6.
- (43) Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guerin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004 Jun 15;10(12 Pt 1):4055-61.
- (44) Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007 Sep 1;25(25):4028-9.
- (45) Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist* 2007 Mar;12(3):312-9.
- (46) Stubblefield MD, Vahdat LT, Balmaceda CM, Troxel AB, Hesdorffer CS, Gooch CL. Glutamine as a neuroprotective agent in high-dose paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiologic study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005 Jun;17(4):271-6.
- (47) Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2011 Mar 22.
- (48) Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010 Mar;85(3 Suppl):S3-14.
- (49) Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010 Sep;17(9):1113-e88.
- (50) Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007 Nov 1;110(9):2110-8.
- (51) Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, Mazanek P, Sterba J, Rysava M, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 Jul;13(4):332-6.
- (52) Saif MW, Syrigos K, Kaley K, Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res* 2010 Jul;30(7):2927-33.

- (53) Kautio AL, Haanpaa M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008 Jan;35(1):31-9.
- (54) Durand JP, Alexandre J, Guillevin L, Goldwasser F. Clinical activity of venlafaxine and topiramate against oxaliplatin-induced disabling permanent neuropathy. *Anticancer Drugs* 2005 Jun;16(5):587-91.
- (55) Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 1993 Jan;15(1):23-7.
- (56) Pignata S, De PS, Biamonte R, Scambia G, Di VG, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer* 2006;6:5.
- (57) Xochilcal-Morales M, Castro EM, Guajardo-Rosas J, Obregon TN, Acevedo JC, Chucan JM, et al. A prospective, open-label, multicentre study of pregabalin in the treatment of neuropathic pain in Latin America. *Int J Clin Pract* 2010 Aug;64(9):1301-9.
- (58) Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol* 2010 Dec;6(12):657-66.
- (59) Bhagra A, Rao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep* 2007 Jul;9(4):290-9.
- (60) Smith EM, Beck SL, Cohen J. The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncol Nurs Forum* 2008 Jan;35(1):96-102.
- (61) Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst* 2007 Sep;12(3):210-5.
- (62) Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology* 2003 Nov 11;61(9):1297-300.